

บทที่ 2
สารประกอบอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิล
ที่มีสมาชิก 5 อะตอมและมี 1 เฮเทอโรอะตอม

	หน้า
วัตถุประสงค์	20
2.1 การสังเคราะห์ pyrrole	31
แบบฝึกหัด	35
2.2 การสังเคราะห์ thiophene	36
แบบฝึกหัด	36
2.3 การสังเคราะห์ furan	37
แบบฝึกหัด	40
2.4 ปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole, thiophene และ furan กับอิเล็กโตรไฟล์	40
แบบฝึกหัด	55
2.5 ปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole, thiophene และ furan กับนิวคลีโอไฟล์	56
แบบฝึกหัด	58
สรุป	60

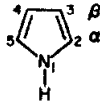
ค ห ก ข ค ง ฉ ช ฉ

บทที่ 2
สารประกอบอะโรแมติกเฮเทอโรไซเคิล
ที่มีสมาชิก 5 อะตอมและมี 1 เฮเทอโรอะตอม

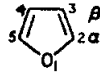
วัตถุประสงค์

ในการศึกษาบทนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้

1. นักศึกษาสามารถสังเคราะห์และแสดงกลไกของการสังเคราะห์สารประกอบพวก pyrrole, thiophene และ furan ได้
2. นักศึกษาสามารถนำหลักการสังเคราะห์สารประกอบดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบที่เป็นผลิตภัณฑ์ได้จากธรรมชาติได้
3. นักศึกษาสามารถอธิบายชนิดของปฏิกิริยา ตำแหน่งและกลไกที่เกิดขึ้นของสารประกอบเหล่านี้ รวมทั้งเหตุผลในการเกิดปฏิกิริยา
4. นักศึกษาสามารถหาผลิตภัณฑ์และแสดงกลไกของสารประกอบพวก pyrrole, thiophene และ furan เมื่อทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แอลคิล หรือทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์, คีโตน, imine และ immonium ion ได้



pyrrole



furan



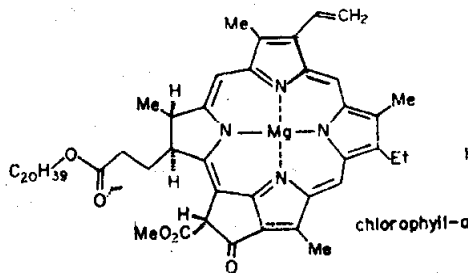
thiophen

ทั้ง pyrrole และ alkyl pyrrole ตัวง่าย ๆ เป็นของเหลวไม่มีสี มีกลิ่นคล้ายอนิลีน เมื่อตั้งทิ้งไว้ในอากาศจะเปลี่ยนเป็นสีดำเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยตัวเอง (autooxidation) ในทางอุตสาหกรรมสังเคราะห์ pyrrole ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง furan กับแอมโมเนียในภาวะที่เป็นแก๊สโดยมีอะลูมินา (alumina) เป็นตัวเร่ง

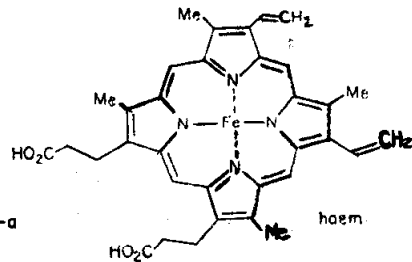
สามารถแยก pyrrole ได้ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1857 โดยทำปฏิกิริยาการแยกสลายกระดูกด้วยความร้อน (pyrolysis)

คำว่า pyrrole มาจากภาษากรีก แปลว่า สีแดง หมายถึง สีแดงสดของ pyrrole ที่ได้มาจากการทำไม้สนให้ขึ้นด้วยกรดไฮโดรคลอริก

มีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องของสารประกอบพวก pyrrole มาก เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติ เช่น เมื่อนำฮีม ซึ่งเป็นสารสีของเม็ดโลหิตแดง และคลอโรฟิลล์ ซึ่งเป็นสารสีเขียวที่ได้จากการสังเคราะห์แสงของพืช มาทำปฏิกิริยาการแตกสลาย (degradation) ในที่สุดจะได้ผลิตภัณฑ์ผสมของ alkylpyrrole



chlorophyll-a



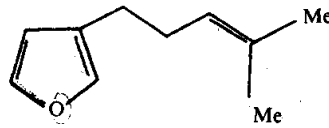
haem

Thiophene เป็นคำมาจากภาษากรีก โดยคำว่า "theion" หมายถึง ซัลเฟอร์ และ "plaino" หมายถึง ส่องแสง (Shining)

Thiophene เป็นของเหลว ในทางอุตสาหกรรมสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีคาร์บอน 4 อะตอมกับซัลเฟอร์ ในภาวะที่เป็นแก๊ส ที่ 600°ซ.

ไม่พบ thiophene ในขบวนการเมตาบอลิซึมของสัตว์ เช่น biotin (วิตามิน H) เป็น tetrahydrothiophene ซึ่งแสดงคุณสมบัติเป็นอะลิเฟติกไทโออีเทอร์

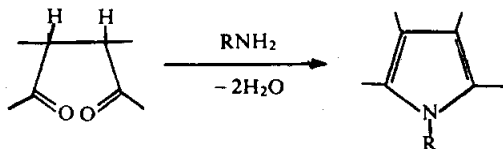
Furan มาจากคำในภาษาละตินว่า “furfur” หมายถึง รำข้าว เป็นสารประกอบที่ระเหยได้ง่าย มีกลิ่นชวนดม ในทางอุตสาหกรรมสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ของ furfural (2-furylformaldehyde) ในภาวะที่เป็นแก๊ส พบในสารประกอบพวก terpene เช่น perillene



perillene

2.1 การสังเคราะห์ pyrrole

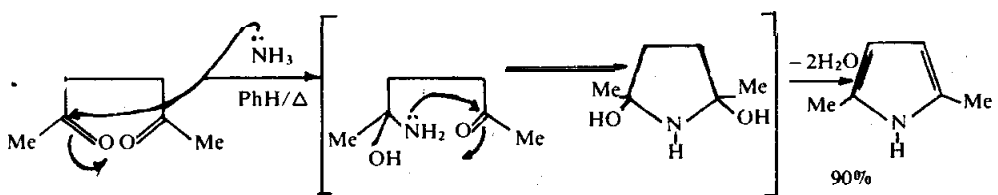
1. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 1 และ 4 (1,4-dicarbonyl) กับแอมโมเนียหรือเอมีนชนิดปฐมภูมิ (primary amine)



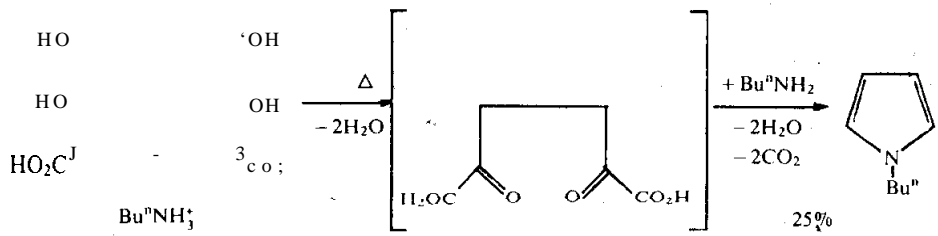
ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal-Knorr (Paal-Knorr Synthesis)

สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างแอมโมเนียหรือเอมีนชนิดปฐมภูมิกับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 โดยเอมีนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าไปทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลทั้ง 2 หมู่ แล้วมีการขจัดน้ำ 2 โมเลกุล

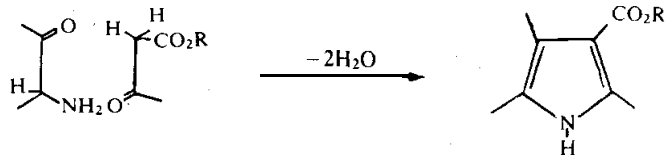
ตัวอย่าง



นอกจากนี้ยังใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ N-alkylpyrrole โดยการกลั่นแห้ง (dry distillation) เกิดคือ alkylammonium ของกรด music หรือ -saccharic โดยผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็นสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 ดังนี้



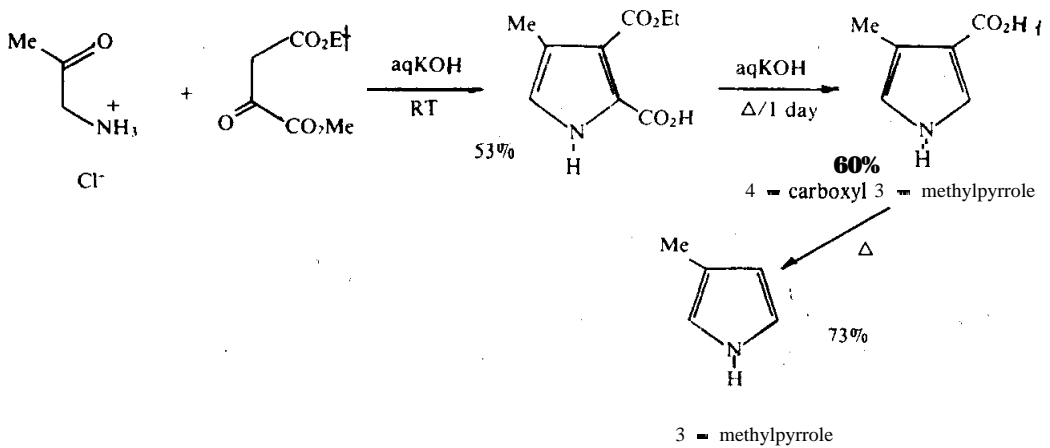
2. จากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา (α -aminocarbonyl)



ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Knorr (Knorr Synthesis)

สังเคราะห์จากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา และสารประกอบคาร์บอนิลที่โปรตอนของหมู่เมทิลีนที่ตำแหน่งอัลฟาถูกทำให้ว่องไวขึ้น เช่น หมู่เมทิลีนนั้นต่อกับหมู่เอสเทอร์ โดยสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟาเป็นตัวให้ไนโตรเจน และคาร์บอนที่ตำแหน่ง 2, 3 ส่วนสารประกอบคาร์บอนิลอีกโมเลกุลหนึ่งให้คาร์บอนตำแหน่ง 4 และ 5 ของสารประกอบ pyrrole ที่สังเคราะห์ได้

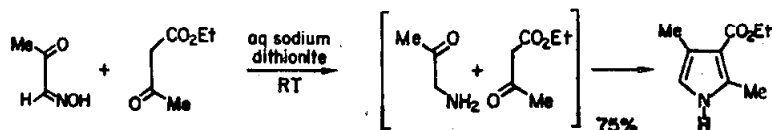
ตัวอย่าง การสังเคราะห์ 4-carboxy-3-methylpyrrole ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาการจัดคาร์บอนไดออกไซด์แล้วให้ผลิตภัณฑ์เป็น 3-methylpyrrole



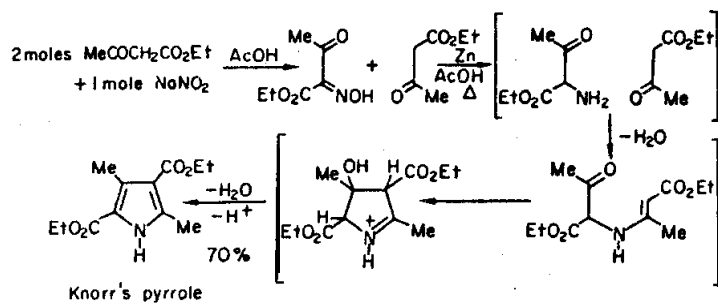
ปฏิกิริยานี้เกิดได้เฉพาะเมื่อหมู่เมทิลีนของสารประกอบคาร์บอนิลถูกทำให้ว่องไวขึ้น

เท่านั้น เช่น อยู่ในรูปของแอสีโตเอซิดิก เอสเทอร์ เพื่อให้สารประกอบนี้ทำปฏิกิริยารวมตัวกับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา ให้ pyrrole ก่อนที่จะเกิดการรวมตัวกันเอง ซึ่งจะทำให้ปริมาณของ pyrrole ลดลง

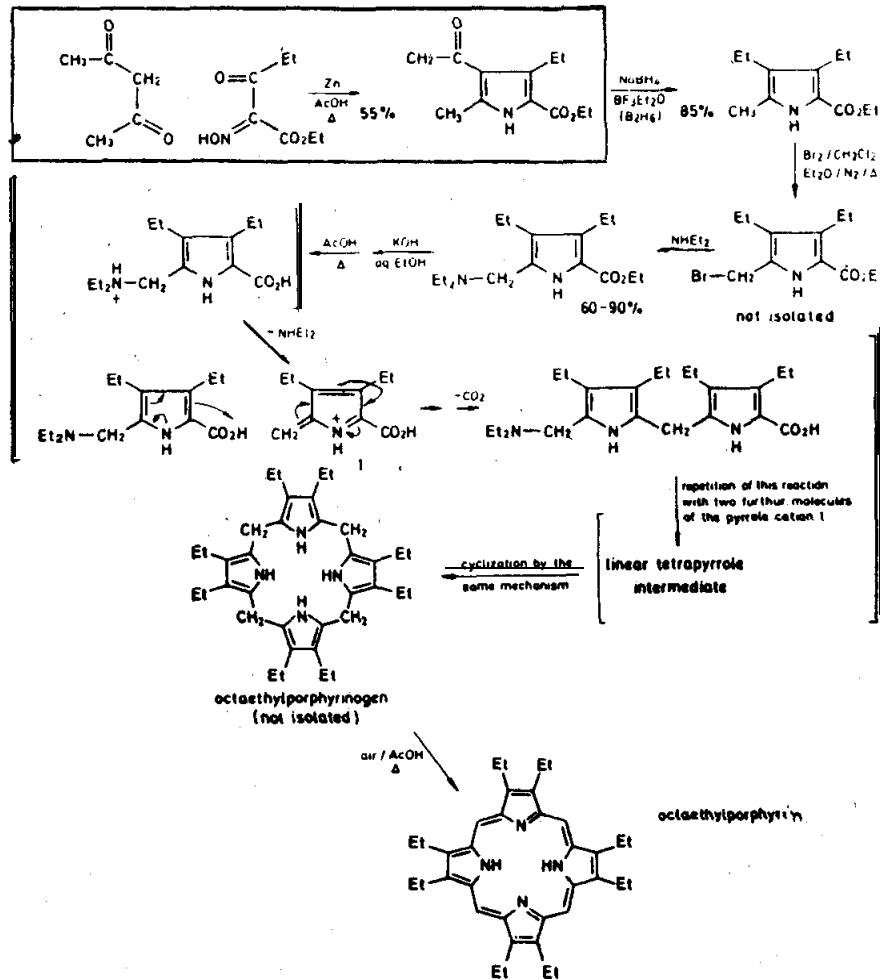
เนื่องจากสังกะสีในกรดแอสีติกหรือ sodium dithionite สามารถรีดิวซ์หมู่ oximino (=N—OH) ให้เป็นหมู่อะมิโนได้โดยไม่เกิดปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลและเอสเทอร์ เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น จึงสังเคราะห์สารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา จากสารประกอบ oximino ดังนี้



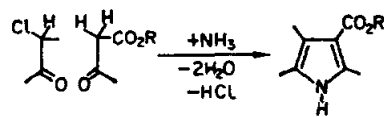
เนื่องจากสามารถสังเคราะห์สารประกอบที่มีหมู่ oximino ได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลและโซเดียมไนไตรต์ จึงสังเคราะห์ pyrrole จากสารประกอบคาร์บอนิล 2 โมเลกุลได้ โดยเปลี่ยนโมเลกุลหนึ่งให้เป็นสารประกอบที่มีหมู่ oximino แล้วรีดิวซ์ให้เป็นอะมิโน และอีกโมเลกุลหนึ่งไม่เกิดปฏิกิริยาได้ ดังนี้



ใช้ปฏิกิริยานี้ในการสังเคราะห์ octaethylporphyrin ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ได้จากธรรมชาติ (natural product) ที่มีโครงสร้างหลักเป็น pyrrole ดังนี้



3. จากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟา (α -halocarbonyl)

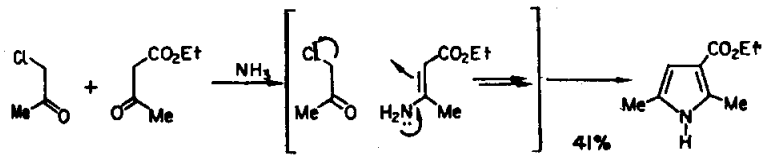


ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hantzsch (Hantzsch Synthesis)



สังเคราะห์จากปฏิกิริยารวมตัวกันระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่แฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟา คีโตเอสเทอร์ และแอมโมเนีย

วิธีนี้เป็นวิธีที่ปรับปรุงมาจากการสังเคราะห์ furan โดยวิธีการสังเคราะห์แบบ

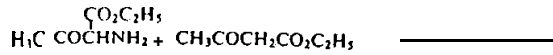
Feist-Benary (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.3) โดยการเพิ่มแอมโมเนียเข้าไปในปฏิกิริยา



แบบฝึกหัด

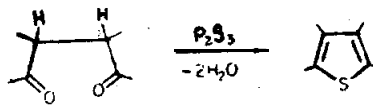
1. จงสังเคราะห์  จาก  และ CHCl_3 ใน NaOH และรีเอเรนต์อื่นที่เหมาะสม

2. จงเขียนผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา

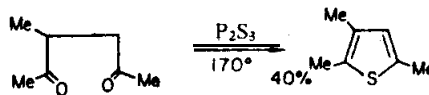


2.2 การสังเคราะห์ thiophene

1. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4

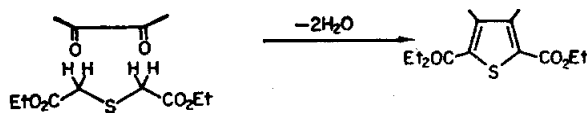


เป็นการสังเคราะห์ thiophene โดยการเติมซัลเฟอร์เข้าที่โครงคาร์บอนของสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4 โดยให้ทำปฏิกิริยากับฟอสฟอริกหรือฟอสฟอรัสซัลไฟด์



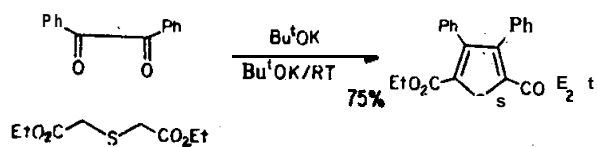
2. จากสารประกอบ thiodiacetate และ mercaptoacetate

ก. จากสารประกอบ thiodiacetate และสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 2

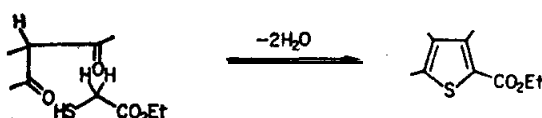


ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hinsberg (Hinsberg Synthesis)

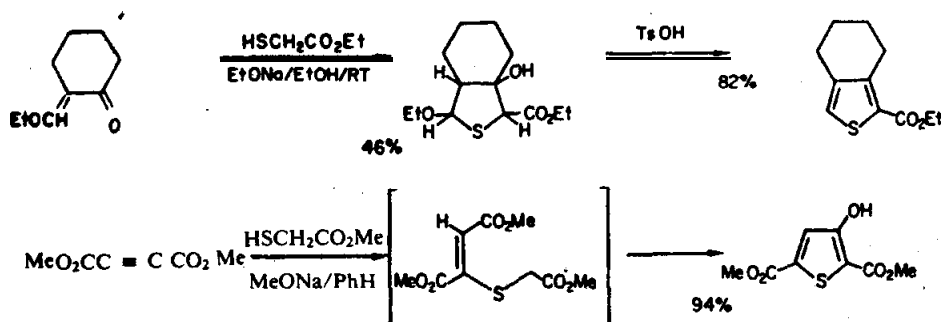
เป็นปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Aldol ระหว่างสารประกอบ diethyl thiodiacetate กับ สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 2 โดยที่สารประกอบไดคาร์บอนิลที่ใช้อาจ เป็นสารประกอบใดก็ได้ รวมทั้ง oxalic ester ดังนี้



ข. จากสารประกอบ mercapto acetate กับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3

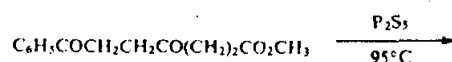


นอกจาก mercaptoacetate จะทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 ได้แล้ว ยังทำปฏิกิริยากับสารประกอบ conjugated acetylenic ester หรือคีโตนได้ โดย เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของ thiolate anion และปิดวงด้วยปฏิกิริยาแบบ Claisen ดังนี้



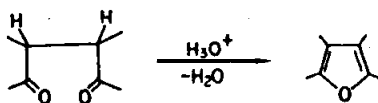
แบบฝึกหัด

3. จงเขียนผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยา



2.3 การสังเคราะห์ furan

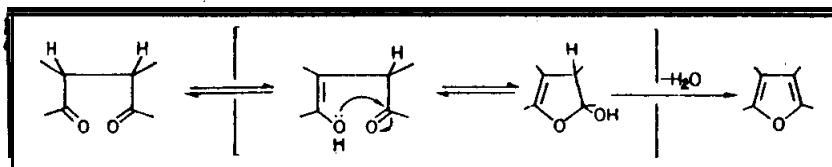
1. จากสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4



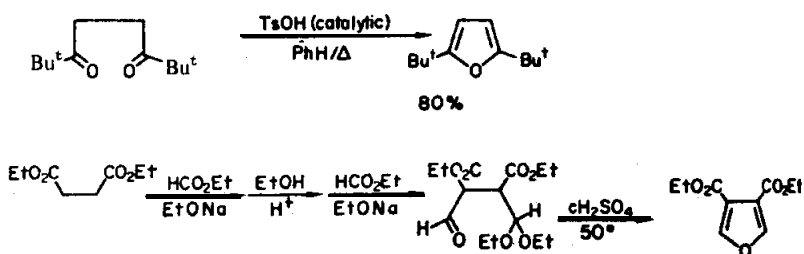
การสังเคราะห์แบบ Paal – Knorr (Paal – Knorr Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบไดคาร์บอนิลและมีการขจัดน้ำ มักทำปฏิกิริยาในภาวะที่มีกรดเข้มข้น เพื่อช่วยให้การขจัดน้ำดีขึ้น ปฏิกิริยาเกิดเนื่องจากคาร์บอนิลหมู่หนึ่งของสารประกอบไดคาร์บอนิลเกิดปฏิกิริยาโปรตอนโทโทเมโรไซซัน ให้อินอลและออกซิเจนของอินอลทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ ไปทำปฏิกิริยากับคาร์บอนของหมู่คาร์บอนิลอีกหมู่หนึ่งของโมเลกุลเกิดการปิดวง หลังจากเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำ ให้ผลิตภัณฑ์เป็น furan

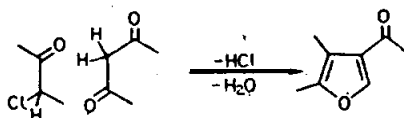
กลไก



ตัวอย่าง



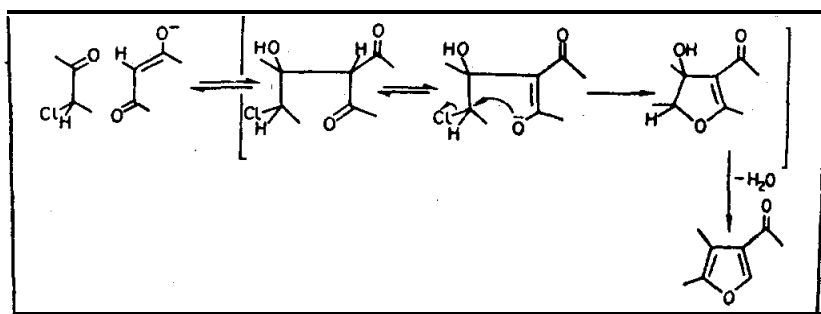
2. จากสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่เฮโลเจนที่ตำแหน่งอัลฟา



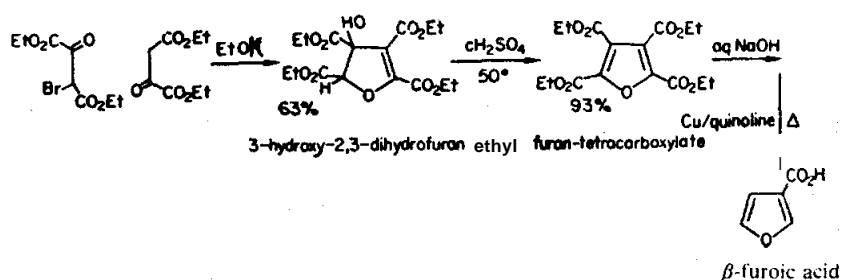
ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Feist – Benary (Feist – Benary Synthesis)

เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furan จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งอัลฟา กับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ในภาวะที่เป็นด่าง แต่ต่างที่ใช้ด่างไม่ใช่แอมโมเนีย เพราะถ้าใช้แอมโมเนียจะเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่างหมู่คาร์บอนิลกับแอมโมเนียให้อิโนนัม ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น pyrrole แทน (ดูข้อ 3 จากหัวข้อ 2.1)

ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่ง่ายที่สุดในการสังเคราะห์ furan เกิดจากการรวมตัวแบบ Aldol ระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับหมู่คาร์บอนิลของสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งอัลฟา แล้วปิดวงเนื่องจากออกซิเจนของอินอเลทแอนไอออนที่ได้จากการเกิดโปรตอนโทโทเมอไรเซชันของสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ไปแทนที่ไฮดรอกซิล (ในตัวอย่างนี้ใช้คลอรีน) ให้ 2, 3-dihydrofuran หลังจากขจัดน้ำ ให้ผลิตภัณฑ์เป็น furan ดังนี้



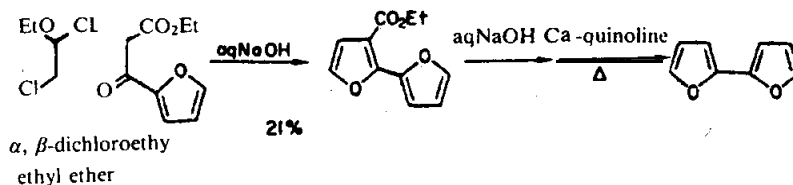
โดยทั่วไปไม่สามารถแยก dihydrofuran จากปฏิกิริยาได้ คือ จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นอะโรเมติก furan เลย แต่มีบางปฏิกิริยาที่สามารถแยกสารประกอบนี้ได้ก่อนเกิดปฏิกิริยาการขจัดออก เช่น ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ furan จาก tetracarboxylic ester พบว่าสามารถแยก 3-hydroxy-2, 3-dihydrofuran ออกจากปฏิกิริยาได้ หลังจากนั้นไปทำปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นกรด β -furoic



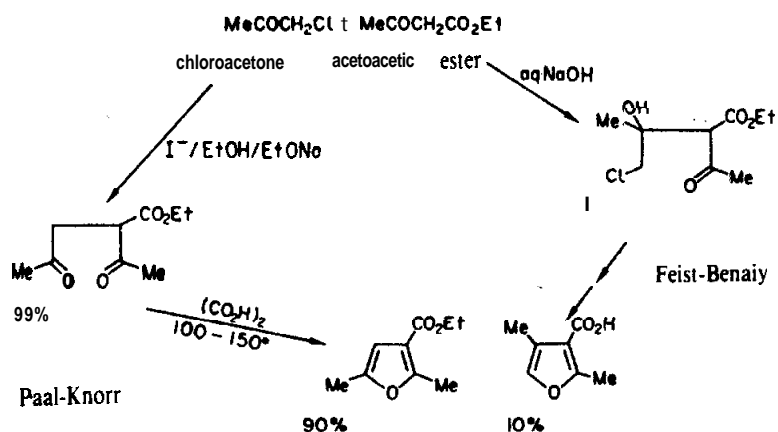
ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาที่พิสูจน์ให้เห็นว่า ในการสังเคราะห์ furan โดยวิธีนี้

2, 3-dihydrofuran เกิดขึ้นจริง ตามที่ได้แสดงกลไกไว้ในตอนต้น

นอกจากนี้ยังพบว่า สามารถสังเคราะห์สารประกอบ furan ที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตาได้จากสารประกอบ chloroacetaldehyde เช่น จาก α, β -dichloroethyl ether ดังนี้



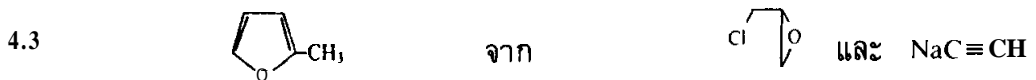
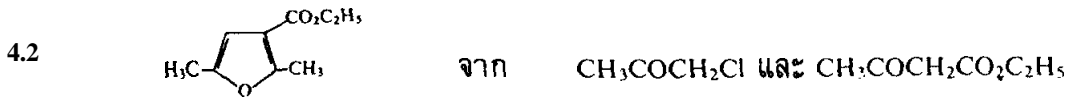
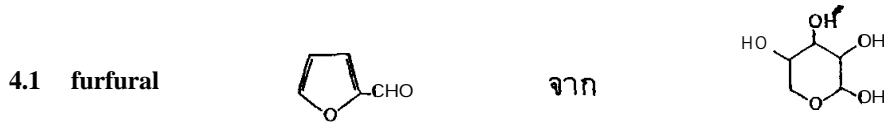
พิจารณาการสังเคราะห์ furan โดยวิธีในข้อที่ 1 สารตั้งต้นเป็นสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิล (alkylation) ระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไฮโดเจนที่ตำแหน่งอัลฟา และสารประกอบทั้ง 2 ชนิดนี้ต่างก็เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ furan ในหัวข้อที่ 2 เช่นเดียวกัน ดังนั้น การสังเคราะห์ furan ทั้ง 2 วิธี จึงมีสารตั้งต้นร่วมกัน เช่น การสังเคราะห์ furan จากปฏิกิริยาระหว่าง chloroacetone กับ acetoacetic ester ดังนี้



จะเห็นว่า เมื่อทำปฏิกิริยาในสารละลายน้ำ (ในขั้นตอนแรก) จะเกิดการรวมตัวกันแบบ Aldol ซึ่งเป็นการสังเคราะห์ furan โดยวิธีในหัวข้อที่ 2 (Feist-Benary Synthesis) และเมื่อทำปฏิกิริยาในสารละลายแอลกอฮอล์ (ในขั้นตอนแรก) จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่คลอไรด์ให้สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ furan ในหัวข้อที่ 1 (Paal-Knorr Synthesis) โดยที่การสังเคราะห์ทั้ง 2 วิธี จะให้ furan ที่เป็นไอโซเมอร์กัน

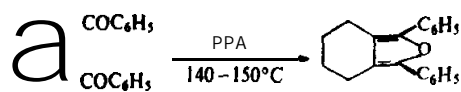
แบบฝึกหัด

4. จงเตรียมสารประกอบต่อไปนี้จากสารตั้งต้นที่กำหนดให้ และรีเอเจนต์อื่น ๆ ที่เหมาะสม



4.4 furfural จาก pentose

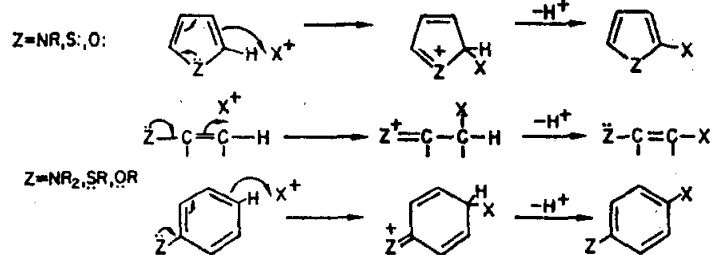
5. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาอย่างละเอียด



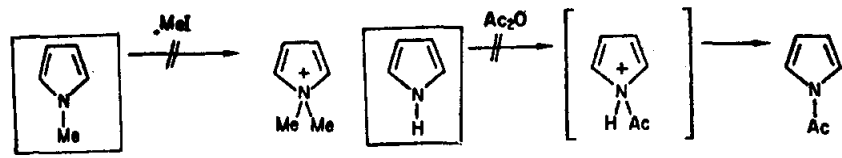
2.4 ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ pyrrole, thiophene และ furan กับอิเล็กโตรไฟล์

สารประกอบเหล่านี้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่กับอิเล็กโตรไฟล์ได้ง่าย เนื่องจากภายในวงประกอบด้วย 6 ไพ-อิเล็กตรอน ทำให้เป็นโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนมาก (electron-rich) และเสเทอร์อะตอมให้อิเล็กตรอนกับวง ทำให้คาร์บอนมีประจุค่อนข้างเป็นลบ

กลไกของปฏิกิริยาล้ายกับกลไกของสารประกอบพวกอื่นามีน, อีนอลอีเทอร์, ไทโอ-อีนอลอีเทอร์, อนิลีน ฟีนอลอีเทอร์ และไทโคฟีบคลีเทร ดังนี้



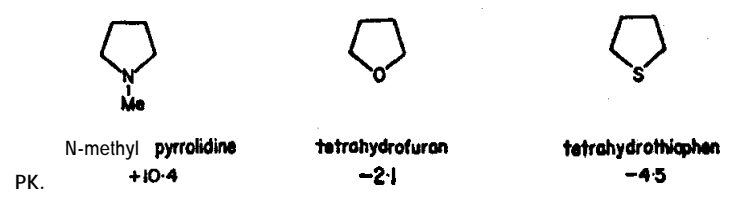
ไม่พบปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างเฮเทอโรอะตอมกับอิเล็กโตรไฟล์ เช่น เมื่อนำ pyrrole มาทำปฏิกิริยากับเมทิลไอโอดีน หรือแอซีติกแอนไฮไดรด์ ไม่พบผลิตภัณฑ์เป็น N-methyl pyrrole หรือ n-acetylpyrrole ตามลำดับ



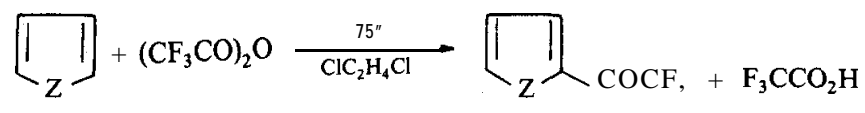
ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้จากอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นเมื่อ pyrrole ทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ คือ ถ้าปฏิกิริยาเกิดที่คาร์บอนของวง จะให้อินเตอร์มีเดียตที่คาร์บอนมีประจุบวกที่สามารถเคลื่อนที่ไปได้รอบวง เนื่องจากมีเรโซแนนซ์กับไพออิเล็กตรอน แต่ถ้าปฏิกิริยาเกิดที่ไนโตรเจนจะให้อินเตอร์มีเดียตที่ไนโตรเจนมีประจุบวกซึ่งไม่สามารถเคลื่อนที่ได้ ดังนั้น อินเตอร์มีเดียต (1) จึงเสถียรกว่า (2) จึงทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นที่คาร์บอนเสมอ



เมื่อเปรียบเทียบความไวในการเกิดปฏิกิริยาของสารประกอบทั้ง 3 ชนิด พบว่า pyrrole เกิดปฏิกิริยาได้ง่ายที่สุด เนื่องจากไนโตรเจนสามารถให้อิเล็กตรอนได้ง่ายที่สุด และอธิบายได้จากสภาพเบสของสารประกอบอิมตัวของไนโตรเจน, ซัลเฟอร์ และออกซิเจน ดังนี้



ตัวอย่าง นำ pyrrole, thiophene และ furan มาทำปฏิกิริยากับ trifluoroacetic anhydride

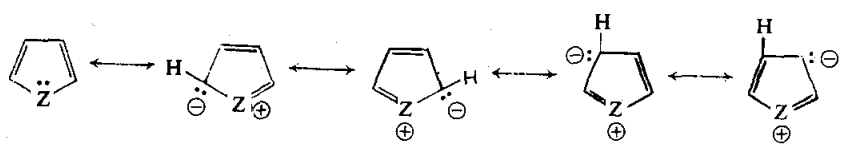


Z = NH, S, O

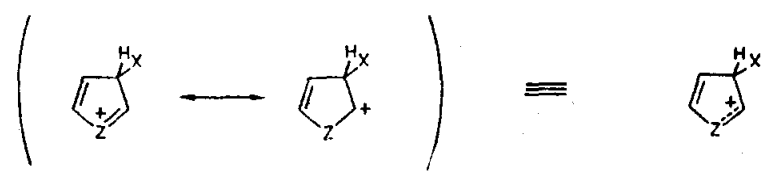
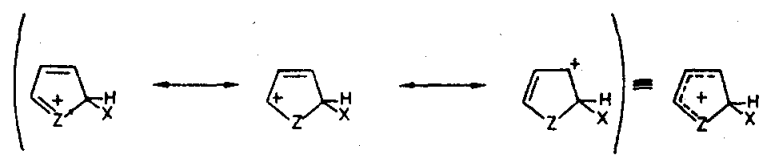
พบว่าอัตราเร็วในการเกิดปฏิกิริยาเป็นดังนี้ pyrrole เกิดปฏิกิริยาเป็น 5.3×10^7 , furan เป็น 1.4×10^2 เท่าของ thiophene

และจากตัวอย่างจะเห็นว่า อิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟา ทั้งที่เมื่อพิจารณาโครงสร้าง

เรโซแนนซ์ของสารประกอบประเภทนี้ พบว่าที่คาร์บอนตำแหน่งอัลฟาและบีตาต่างก็มีประจุลบทั้งคู่



แต่ที่เป็นเช่นนี้นั้นอธิบายได้จากเสถียรภาพเนื่องจากเรโซแนนซ์ของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟาและบีตา ดังนี้

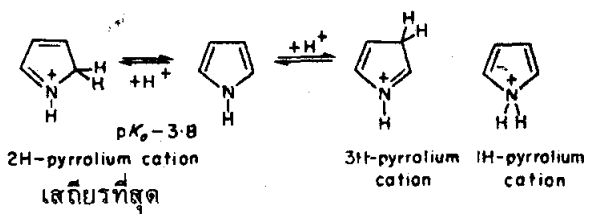


จะเห็นว่าเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งอัลฟา ประจวบของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้นมีการเคลื่อนที่ได้มากกว่าเมื่ออิเล็กโตรไฟล์เข้าที่ตำแหน่งบีตา ดังนั้น เมื่อทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์จึงเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟาดีกว่าตำแหน่งบีตา

1. ปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอน

Pyrrole

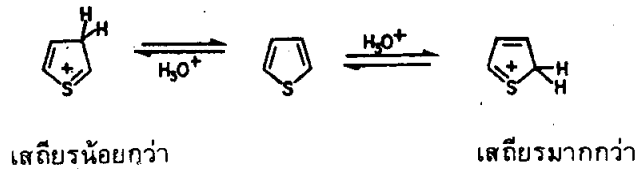
ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาผันกลับเกิดปฏิกิริยาได้ทุกตำแหน่ง โดยเกิดที่ไนโตรเจนได้เร็วที่สุด และเกิดที่คาร์บอนตำแหน่งอัลฟาได้เร็วกว่าบีตา 2 เท่า แต่ 2H-pyrrolium ion จะเสถียรที่สุด (thermodynamically)



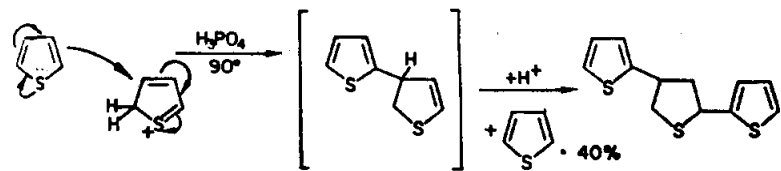
Thiophene

โดยทั่วไป thiophene ค่อนข้างเสถียรต่อกรด ยกเว้นเมื่อทำในภาวะรุนแรง ดังนั้นปฏิกิริยาที่เมื่อ pyrrole หรือ furan ทำปฏิกิริยาในภาวะที่เป็นกรดแล้วเกิดการสลายตัวเนื่องจากกรดเป็นตัวเร่ง (acid – catalysed decomposition) หรือเกิดโพลิเมอร์ จะเกิดปฏิกิริยาได้กับ thiophene

เมื่อ thiophene ทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกในน้ำ เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอนที่ตำแหน่งอัลฟาได้เร็วกว่าบีตา

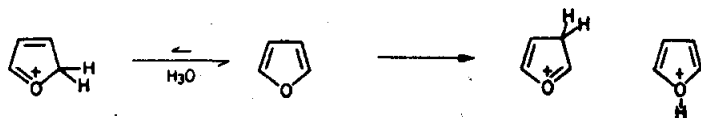


เมื่อทำปฏิกิริยาใน 100% กรดฟอสฟอริก ให้ผลผลิตที่ได้จากการรวมตัวกันเอง 3 โมเลกุล (trimer) โดยเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น 2 H – thiophenium cation



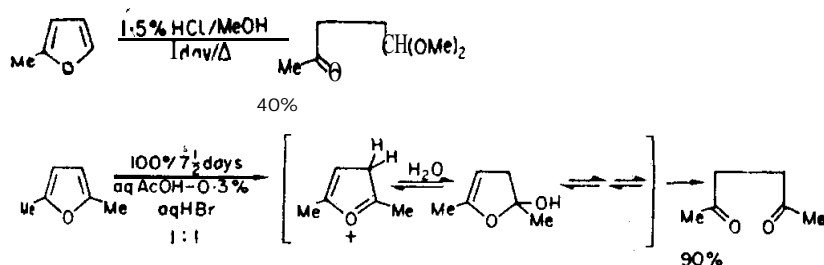
Furan

เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกเข้มข้นหรือกรดคลอวิสที่แรง เช่น อะลูมิเนียม-คลอไรด์ เกิดปฏิกิริยาการสลายตัวทันที แต่ทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นหรือในตัวทำละลายที่ไม่มีหมู่ไฮดรอกซิล (non – hydroxylic solvent) เกิดปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอน และทำปฏิกิริยากับกรดเกลือแร่ที่เจือจางด้วยน้ำ ขณะร้อนเกิดปฏิกิริยาการเปิดวง (ดูปฏิกิริยาของ protonated furan ข้างล่าง)



ปฏิกิริยาของ furan ที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้ว พบเสมอในปฏิกิริยาระหว่าง furan กับน้ำ หรือแอลกอฮอล์ ซึ่งประกอบด้วย การเพิ่มเข้าของนิวคลีโอไฟล์ (น้ำหรือแอลกอฮอล์) ให้อินเตอร์มีเดียตที่ประจุบวกแล้วเกิดการเปิดวง ให้สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 ปฏิกิริยานี้

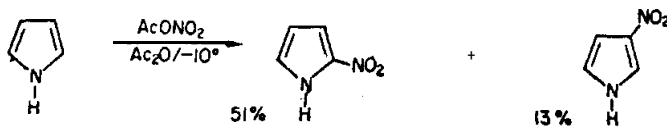
เป็นปฏิกิริยาผันกลับของการสังเคราะห์ furan (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3)



2. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่นโตร

Pyrrole

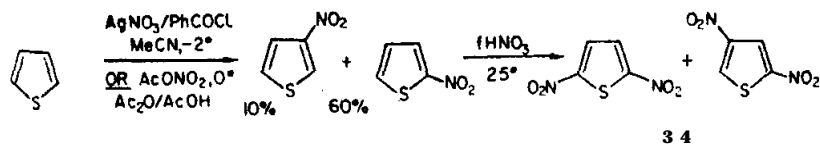
Pyrrole จะสลายตัวเมื่อใช้รีเอเจนต์ชนิดเดียวกับที่ใช้ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่นโตรของสารประกอบเบนซีน แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับแอซิติลไนเตรทในแอซิดิกแอนไฮไดรด์ ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างกรดไนตริกชนิด fuming กับแอซิดิกแอนไฮไดรด์ที่อุณหภูมิต่ำ จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟาด้วยอัตราเร็วเป็น 1.3×10^5 และที่ตำแหน่งบีตาด้วยอัตราเร็วเป็น 2×10^4 เท่าของเบนซีน



ถ้าไนโตรเจนของ pyrrole มีหมู่แทนที่เป็นหมู่อัลคิล (N-alkylated-pyrrole) จะเพิ่มปริมาณผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่งบีตา เช่น ทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่นโตร N-methylpyrrole ให้อัตราการแทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟา : บีตา เป็น 2 : 1 ขณะที่ 2-methyl pyrrole เป็น 6 : 1 เมื่อทำปฏิกิริยาในภาวะเดียวกัน

Thiophene

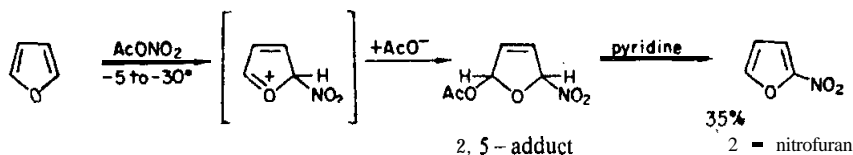
เมื่อ thiophene ทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ทั่วไปที่ใช้ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่นโตร เช่น กรดแอซิดิกไนตริกในกรดไนตริกจะเกิดปฏิกิริยารุนแรงมาก แต่ถ้าใช้รีเอเจนต์ที่อ่อนลง เช่น เงินไนเตรทไนกรดคลอไรด์ หรือแอซิติลไนเตรทไนกรดแอซิดิกและแอซิดิกแอนไฮไดรด์ จะให้ α - และ β -nitrothiophene ในอัตราส่วน 6 : 1 และพบว่าเมื่อทำปฏิกิริยากับ nitronium borofluoride ในอีเทอร์ ให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเกิดการแทนที่ด้วยหมู่นโตรเพียง 91%



สำหรับ 2-methylthiophene จะเกิดปฏิกิริยาได้กับกรดไนตริกชนิด fuming

Furan

เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับแอสีทิลไนเตรท ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น 2, 5-adduct ซึ่งเป็นอินเตอร์มีเดียตที่แตกต่างจากอินเตอร์มีเดียตที่ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตรของ pyrrole หรือ thiophene เกิดเนื่องจากแอสีเตทแอนไอออนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยากับอินเตอร์มีเดียตที่ได้จากการเพิ่มหมู่ไนโตรเข้าไปที่ตำแหน่งอัลฟาของ furan หลังจากให้ความร้อนหรือเติมไพริดีนลงไปเกิดการขจัดกรดแอสีติก ให้ 2-nitrofuran



เมื่อใช้รีเอเจนต์เป็น nitronium borofluoride ในอีเทอร์ ก็ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-nitrofuran เช่นกัน แต่เนื่องจากรีเอเจนต์นี้ไม่มีนิวคลีโอไฟล์ที่ติดอยู่ด้วย จึงไม่ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น 2, 5-adduct ปฏิกิริยาเกิดจากการขจัดโปรตอนของอินเตอร์มีเดียตตัวแรกโดยตรง

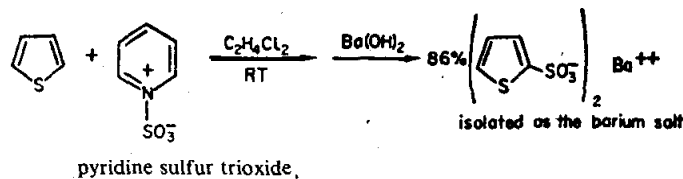
3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิค

Pyrrole

รีเอเจนต์ที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิคของ pyrrole ต้องเป็นรีเอเจนต์อ่อน ๆ ที่มีสภาพกรดต่ำ เช่น pyridine sulfur trioxide โดย pyrrole ถูกเปลี่ยนให้เป็น 2-sulfonated pyrrole แต่ถ้าที่ตำแหน่ง 2 และ 5 ของ pyrrole มีหมู่แทนที่อยู่แล้ว ปฏิกิริยาจะเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 ได้

Thiophene

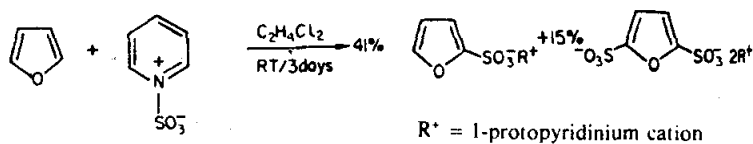
Thiophene ทำปฏิกิริยากับ pyridine sulfur trioxide ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-sulfonated thiophene หลังจากทำปฏิกิริยากับกรดเกลือแร่ ให้ thiophene-2-sulfonic acid ซึ่งสามารถไฮโดรไลซ์กลับไปเป็น thiophene ได้ โดยทำให้ร้อนอย่างช้าๆ ด้วยไอน้ำ



เช่นเดียวกับ pyrrole คือ ไม่สามารถสังเคราะห์ thiophene-3-sulfonic acid ได้ ยกเว้นเมื่อ thiophene มีหมู่แทนที่ตำแหน่ง 2 และ 5 อยู่แล้ว จึงจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3

Furan

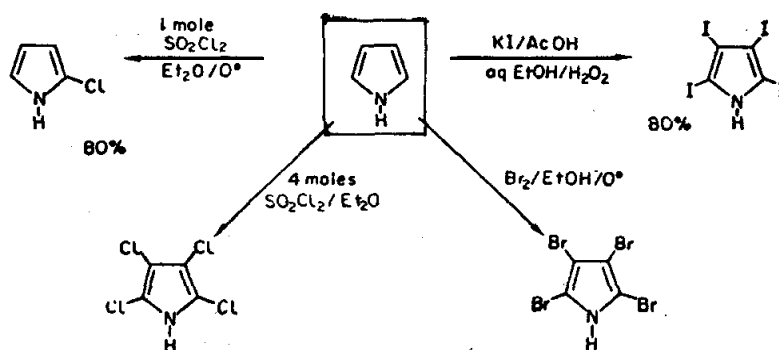
ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟนิคของ furan ก็เกิดเช่นเดียวกับ pyrrole และ thiophene คือ เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 5 (ตำแหน่งอัลฟา) เมื่อใช้ pyridine sulfur trioxide เป็นรีเอเจนต์ และจะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 3 ได้เมื่อ furan มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 5 อยู่แล้ว



4. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แฮโลด์

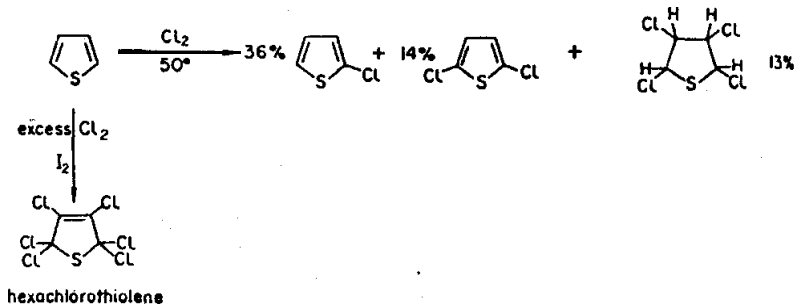
Pyrrole

Pyrrole เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่แฮโลด์ ให้ผลิตภัณฑ์เป็น pyrrole ที่ถูกแทนที่ด้วยแฮโลเจนทั้ง 4 ตำแหน่ง (tetrahalogenation) ยกเว้น เมื่อใช้รีเอเจนต์พิเศษจึงเกิดปฏิกิริยาแทนที่ตำแหน่งเดียว เช่น ทำปฏิกิริยากับ sulfonyl chloride ให้ 2-chloropyrrole ซึ่งเป็นสารประกอบที่ไม่เสถียร ไม่สามารถทำปฏิกิริยาการแทนที่ตำแหน่งเดียวกับ alkylpyrrole ได้ เพราะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง benzylic ให้ pyrrol alkyl halide ที่ว่องไวมากเสมอ



Thiophene

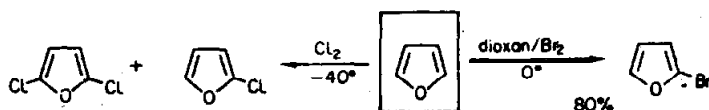
เมื่อ thiophene ทำปฏิกิริยากับคลอรีน 1 โมลที่ 50°C ให้ผลิตผลเป็น 2-chlorothiophene, 2, 5-dichlorothiophene และผลิตผลเกิดจากปฏิกิริยาการเพิ่มเข้า ดังนี้



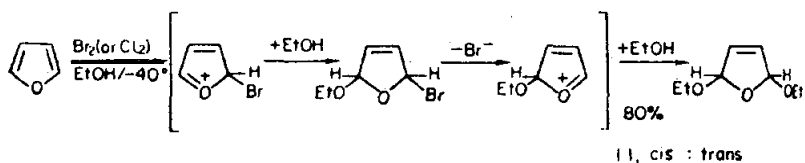
แต่เมื่อทำปฏิกิริยากับคลอรีนมากเกินไปโดยมีไอโอดีนจำนวนน้อยอยู่ด้วย ให้ผลิตผลเป็น hexachlorothiophene จำนวนมากแทน

Furan

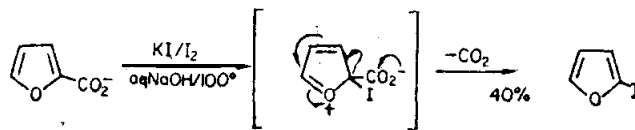
Furan ทำปฏิกิริยากับคลอรีนและโบรมีนได้อย่างรวดเร็วและรุนแรง ให้ผลิตผลเป็น furan ที่ถูกแทนที่ด้วยคลอรีนหรือโบรมีนหลายตำแหน่ง ยกเว้น เมื่อทำในภาวะอ่อน ๆ จึงเกิดการแทนที่ตำแหน่งเดียว



เมื่อทำปฏิกิริยากับโบรมีนในคาร์บอนไดซัลไฟด์ที่ -50°C ปฏิกิริยา (ทั้งปฏิกิริยาแทนที่ด้วยโบรมีนและคลอรีน) เกิดขึ้นผ่านกลไกแบบเพิ่มเข้า-ขจัดออก เมื่อทำปฏิกิริยาในตัวทำละลายที่ไม่มีโปรตอน เช่น เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับโบรมีนในคาร์บอนไดซัลไฟด์ที่ -50°C จะเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียตที่ได้จากการเพิ่มเข้าที่ตำแหน่ง 2, 5 (เป็นปฏิกิริยา 1, 4-addition) แต่ถ้าทำปฏิกิริยาในแอลกอฮอล์ ผลิตผลที่เกิดจากการเพิ่มเข้าโดยไม่มีการขจัดออก คือ dialkoxy-dihydrofuran ซึ่งเป็นอินเตอร์มีเดียตที่สำคัญในการสังเคราะห์สารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4



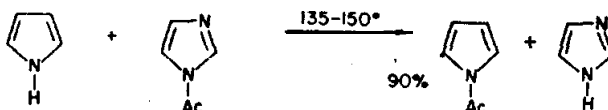
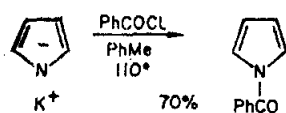
Furan ไม่เกิดปฏิกิริยาการแทนที่โดยตรงกับไอโอดีน แต่จะเกิดได้โดยการแทนที่หมู่คาร์บอนไดออกไซด์ เกิดผ่านกลไกแบบเดียวกับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ของสารประกอบพวก phenolic carboxylic acid ดังนี้



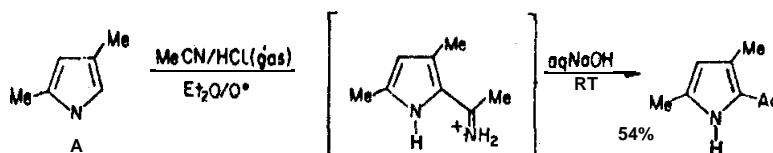
5. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอซิล

Pyrrole

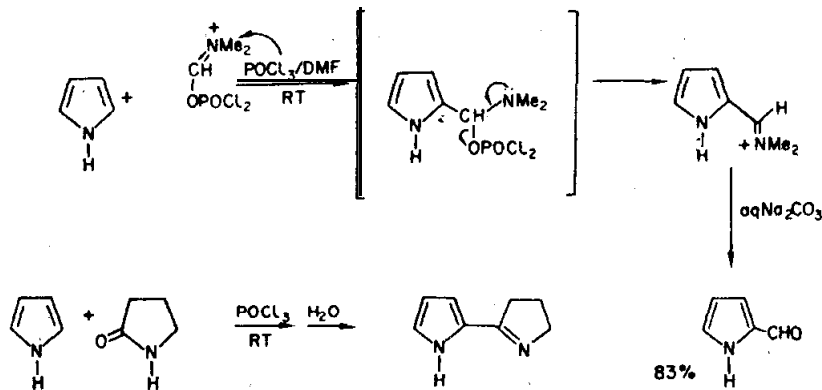
เมื่อ Pyrrole ทำปฏิกิริยากับแอซิดิกแอนไฮไดรด์ที่ 150–200°ซ ให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2-acyl และ 2, 5-diacylpyrrole โดยไม่เกิด N-acylpyrrole ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นถ้า pyrrole มีหมู่แทนที่เป็นพวกอัลคิล เช่น รีฟลักซ์ 2, 3, 4-trimethylpyrrole กับกรดแอซิดิก ให้ผลิตภัณฑ์ได้จากการแทนที่ด้วยหมู่เอซิลที่ตำแหน่งที่ 5 สำหรับปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอซิลที่ไนโตรเจน จะเกิดขึ้นได้เมื่อ pyrrol potassium ทำปฏิกิริยากับเอซิลเฮไลด์ หรือปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole กับ N-acylimidazole ที่อุณหภูมิสูงขึ้น ดังนี้



ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่เอซิลที่สำคัญคือ ปฏิกิริยา Gattermann หรือปฏิกิริยา Hoesch โดยมีไฮโดรเจนไซยาไนด์ที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้ว หรือสารประกอบไนโตรลที่ถูกเพิ่มโปรตอนแล้วทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์ สำหรับปฏิกิริยานี้เฉพาะ di- และ trialkylpyrrole เท่านั้นที่เกิดปฏิกิริยาได้

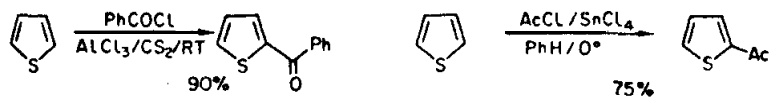


นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มหมู่ฟอร์มิลเข้าไปที่ pyrrole ได้ โดยใช้ ปฏิกิริยา Vilsmeier
ดังนี้

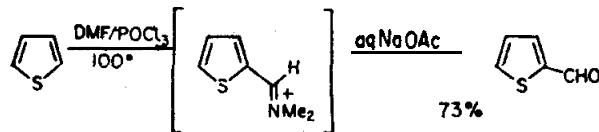


Thiophene

เมื่อควบคุมภาวะในการทำปฏิกิริยาโดยใช้ปฏิกิริยา Friedel-Craft ผลผลิตที่ได้จะมี
ปริมาณมาก และเป็นการแทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟาเกือบทั้งหมด

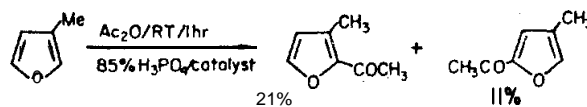


ปฏิกิริยา Vilsmeier formylation ก็ให้การแทนที่ที่ตำแหน่งอัลฟาปริมาณมากเช่นกัน

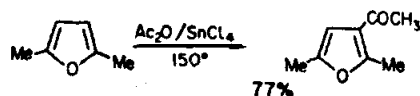


Furan

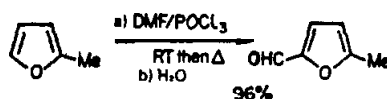
เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับแอซีติกแอนไฮไดรด์ในไดบุกคลอไรด์หรือ $\text{AcOSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{pCH}_3$
ที่อุณหภูมิห้อง ให้ผลผลิตเป็น 2-acetyl furan เป็นส่วนใหญ่



แต่ถ้าที่ตำแหน่งอัลฟาทั้ง 2 แห่งมีหมู่แทนที่อยู่แล้ว จะเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งบีตา



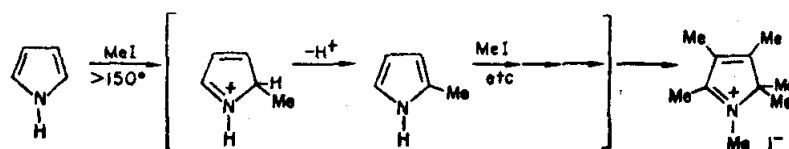
สามารถใช้ปฏิกิริยา Gatterman formylation และ Vilsmeier เดิมหมู่ฟอร์มิลเข้าไปที่ furan ได้ แต่ Vilsmeier ให้ผลผลิตดีกว่า ดังนี้



6. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิล

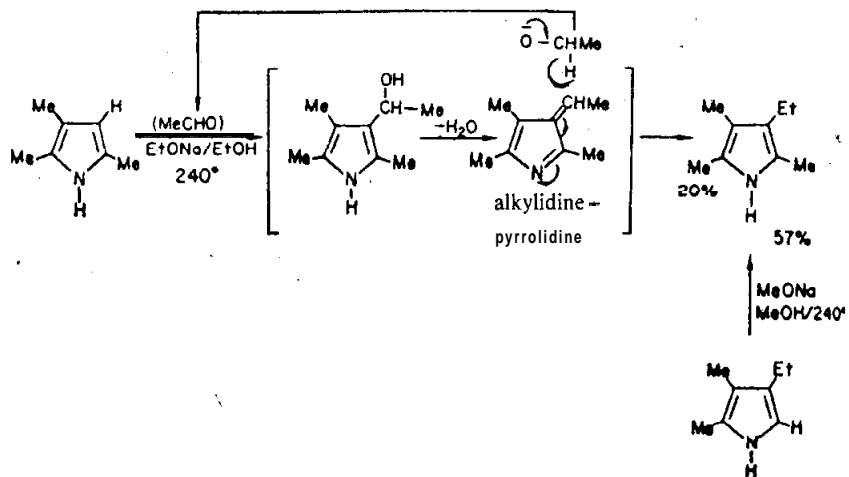
Pyrrole

Pyrrole ไม่ทำปฏิกิริยากับเมทิลไอโอไดด์ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 100°C แต่ถ้าอุณหภูมิสูงกว่า 150°C เกิดปฏิกิริยาให้ผลิตภัณฑ์เชิงซ้อนซึ่งส่วนใหญ่เป็นโพลิเมอร์ และมีบางส่วนเป็นสารประกอบ pyrrole ที่มีหมู่อัลคิลเกาะอยู่หลายหมู่



ดังนั้น จึงไม่สามารถสังเคราะห์ pyrrole ที่มีหมู่อัลคิลเกาะอยู่หมู่เดียวจากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิลโดยตรงได้

ปฏิกิริยาพิเศษที่ใช้ในการใส่หมู่เมทิลหรือเอทิลเข้าไปที่ pyrrole ประกอบด้วยการให้ความร้อน pyrrole กับเมทานอล-เมทอกไซด์ หรือเอทานอล-เอทอกไซด์ ปฏิกิริยาอาจเกิดขึ้นเนื่องจากมีอัลดีไฮด์จำนวนน้อยที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาการออกซิเดชันด้วยตัวเองของอัลดีไฮด์ ซึ่งจะรวมตัวกับ pyrrole และมีการสร้างอัลดีไฮด์ขึ้นมาใหม่ โดยไฮโดรด์ของอัลคอกไซด์เกิดการถ่ายโอนไปยัง alkylidene pyrrolidine



Thiophene

เกิดปฏิกิริยาง่าย แต่ให้ผลผลิตที่ได้จากการแทนที่ที่ทั้งตำแหน่งอัลฟาและบีตา นอกจากนี้ยังมีผลผลิตที่เกิดเนื่องจากการแทนที่หลายหมู่และมีเรซินเกิดขึ้นด้วย

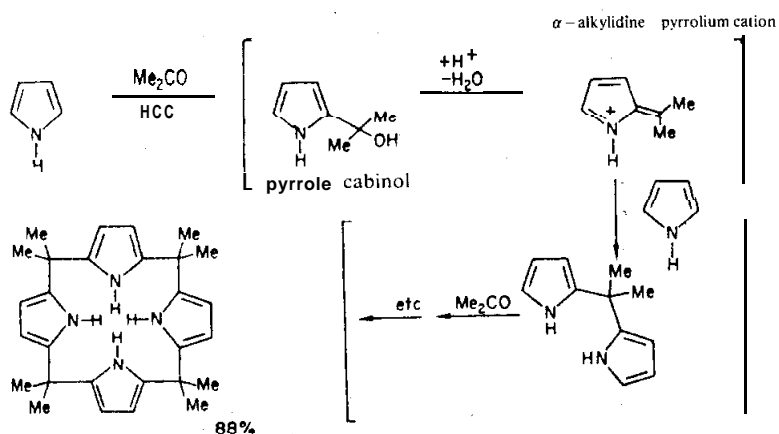
Furan

เช่นเดียวกับ thiophene คือ มีปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่อัลคิลหลายหมู่

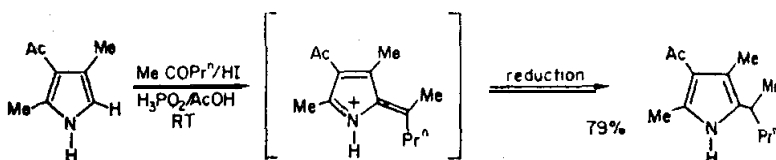
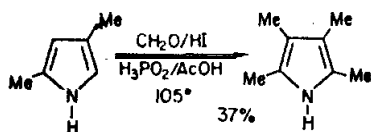
7. ปฏิกิริยาการรวมตัวกับอัลดีไฮด์และคีโตน

Pyrrole

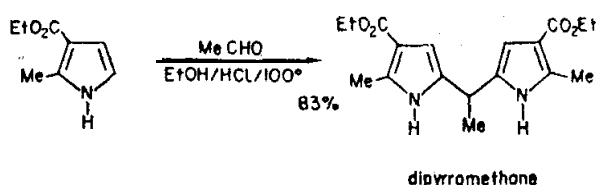
ปฏิกิริยานี้จะเกิดได้ดีเมื่อมีกรดอยู่ด้วย ไม่สามารถแยก pyrrolylcarbinol ออกจากปฏิกิริยาได้ เนื่องจากกรดที่มีอยู่ทำให้เกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำให้ α -alkylidene pyrrolidinium cation ซึ่งเป็นอิเล็กโตรไฟล์ที่ว่องไวจะรวมตัวกับ pyrrole โมเลกุลอื่นต่อไป เช่น เมื่อ pyrrole ทำปฏิกิริยากับแอซีโตน ได้ผลผลิตเป็น cyclic tetramer



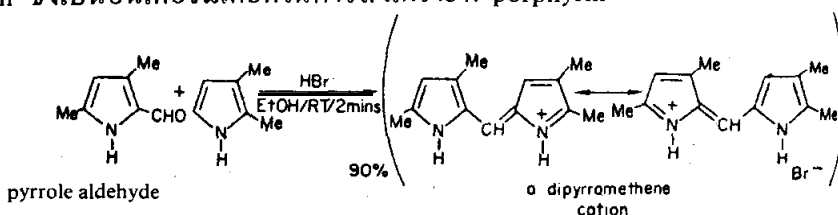
เมื่อรีดิวส์อินเตอร์มีเดียตที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole กับอัลดีไฮด์หรือคีโตน โดยใช้ไฮโดรเจนไอโอไดด์และกรดไฮโปฟอสฟอรัส ให้ผลิตผลเป็น pyrrole ที่ทุกตำแหน่งที่ยังไม่มีหมู่แทนที่ถูกเติมหมู่อัลคิลหมด วิธีนี้นิยมใช้กับ pyrrole ที่มีหมู่แทนที่เป็นเอซิล และ alkoxy-carbonyl โดยหมู่แทนที่เหลือนี้ไม่เกิดปฏิกิริยา



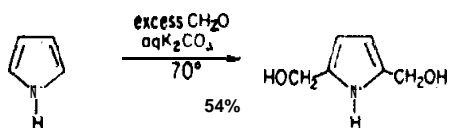
ถ้า pyrrole มีหมู่แทนที่เป็นพวกดิงอิเล็กตรอน และที่ตำแหน่งอัลฟาว่างอยู่เพียงตำแหน่งเดียว จะให้ผลิตผลเป็น dipyrromethane ปริมาณมาก



ถ้าใช้อะโรเมติกอัลดีไฮด์ เช่น pyrrole aldehyde เป็นรีเอเจนต์ให้ mesomeric dipyrromethane cation ซึ่งเป็นอินเตอร์มีเดียตในการสังเคราะห์ porphyrin

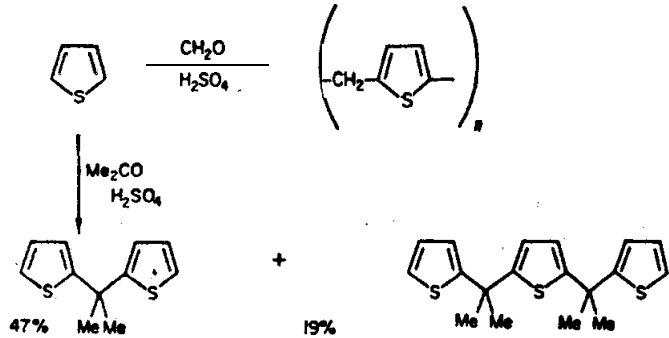


เมื่อทำปฏิกิริยาในภาวะที่เป็นด่าง ให้ผลิตผลเป็น carbinol โดยไม่เกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำเหมือนในภาวะที่เป็นกรด ดังนี้

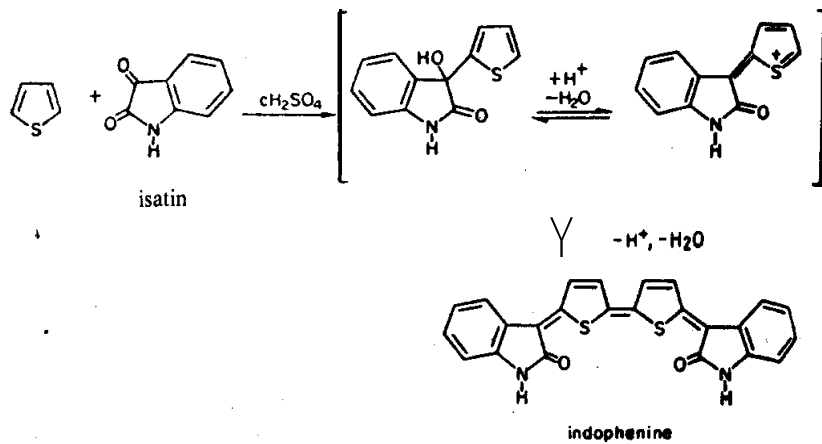


Thiophene

ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง thiophene กับอัลดีไฮด์หรือคีโตนในภาวะที่เป็นกรด เช่น เมื่อทำปฏิกิริยากับฟอร์มัลดีไฮด์ เป็นโพลิเมอร์ แต่ถ้าทำปฏิกิริยากับแอซีโตนให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการรวมตัวกันเอง 2 และ 3 โมเลกุล

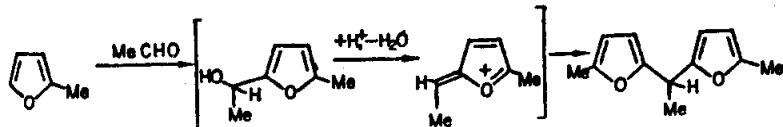


เมื่อทำปฏิกิริยากับ isatin ในกรดซัลฟูริกเข้มข้น ให้ indophenine สีน้ำเงินเข้ม



Furan

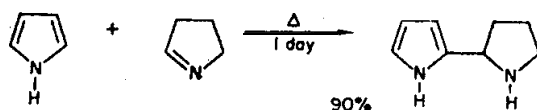
เมื่อ furan ทำปฏิกิริยากับแอซีอัลดีไฮด์ในภาวะที่เป็นกรด ให้ผลิตภัณฑ์เป็นโพลิเมอร์ แต่ถ้าใช้ 2-methylfuran ให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการรวมตัวกัน 2 โมเลกุล โดยผ่านอินเตอร์มีเดียตเป็น carbinol (ดู pyrrole ในหัวข้อเดียวกัน)



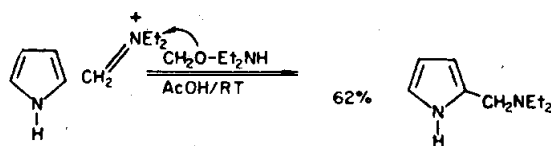
8. ปฏิกิริยาการรวมตัวกับ imine และ immonium ion

Pyrrole

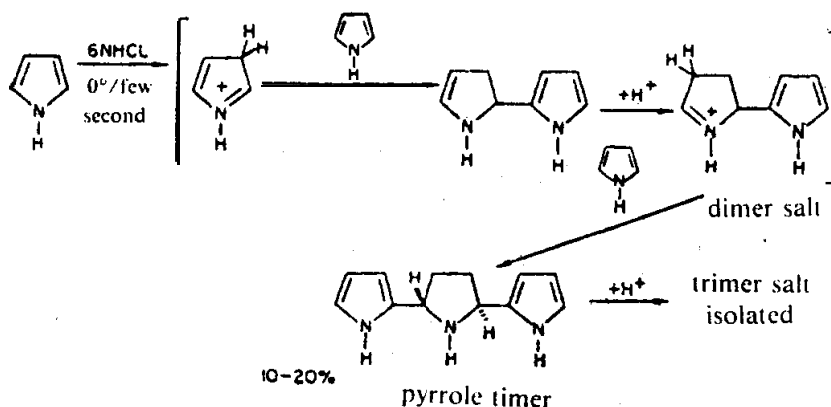
การเกิดปฏิกิริยาของ imine และ immonium ion เหมือนกับปฏิกิริยาของสารประกอบพวกคาร์บอนิล หรือคาร์บอนิลที่ถูกเพิ่มโปรตอนให้ออกซิเจนแล้ว คือ คาร์บอนของหมู่ imine หรือ immonium ion จะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโตรไฟล์



ในปฏิกิริยา Mannich อิเล็กโตรไฟล์ คือ immonium ion ซึ่งสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง formalin dialkylamine ในกรดแอซีติก



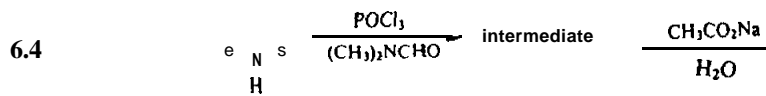
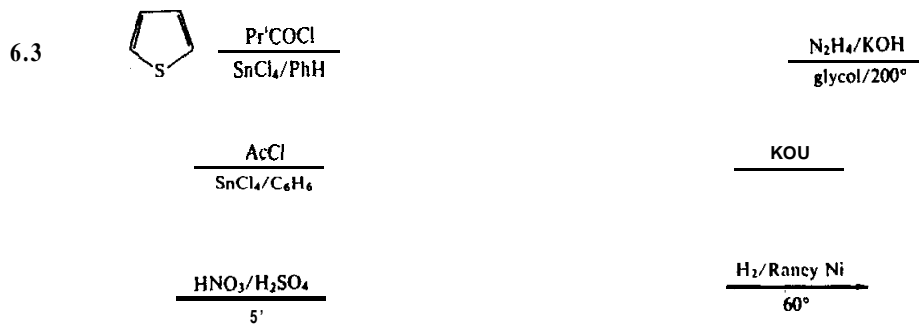
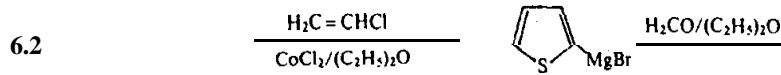
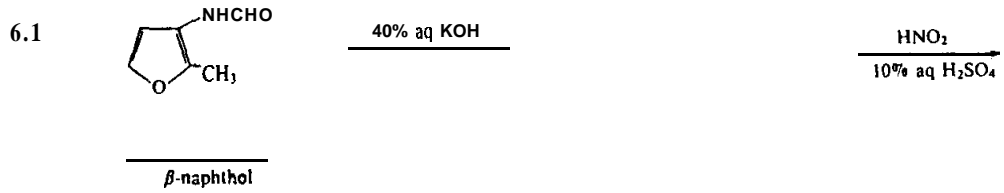
สารประกอบที่ได้จากการรวมตัวกันของ pyrrole 3 โมเลกุล เมื่อ pyrrole อยู่ในภาวะที่เป็นกรด ก็เกิดผ่านกลไกแบบ Mannich เช่นกัน



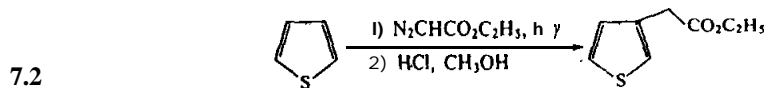
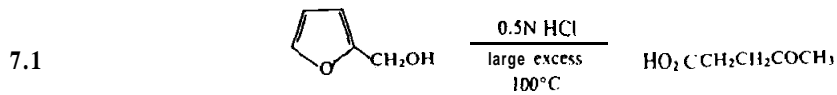
เมื่อ 2-monoalkyl และ 2,3-dialkylpyrrole อยู่ในภาวะที่เป็นกรด ให้ผลิตภัณฑ์ได้จากการรวมตัวกัน 2 โมเลกุลเท่านั้น

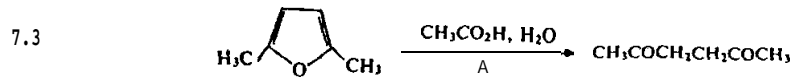
แบบฝึกหัด

6. จงเติมสมการต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

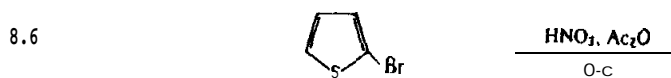
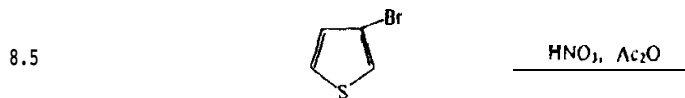
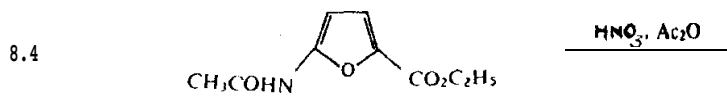
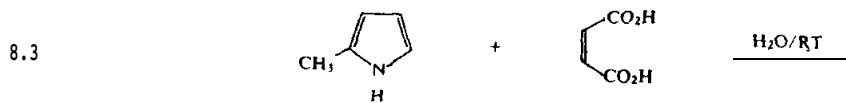
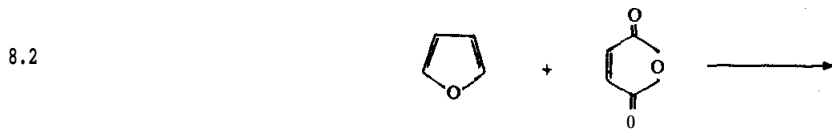
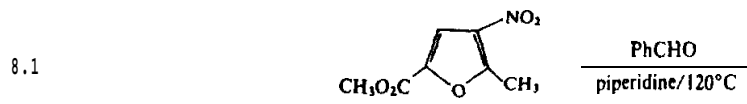


7. จงเขียนกลไกของปฏิกิริยาต่อไปนี้อย่างละเอียด





8. จงเขียนผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



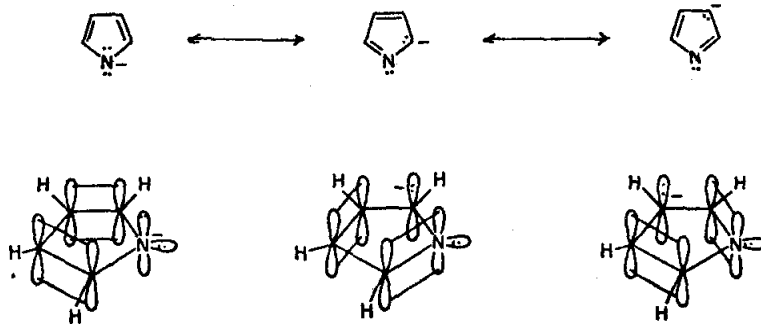
2.5 ปฏิกิริยาระหว่าง pyrrole, thiophene และ furan กับนิวคลีโอไฟล์

Pyrrole

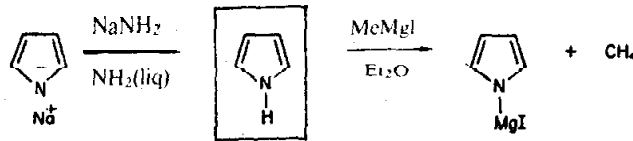
Pyrrole ทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ได้ โดยนิวคลีโอไฟล์จะเข้าไปตั้งโปรตอนทั้งที่ไนโตรเจนและที่คาร์บอนดังนี้

1. ปฏิบัติการดึงโปรตอนที่มีพันธะกับไนโตรเจน

โปรตอนของพันธะไนโตรเจน-ไฮโดรเจนของ pyrrole มีสภาพกรด (pK_a 17.5) สูงกว่าของอะลิเฟติกเอมีน เช่น pyrrolidine ($pK_a \sim 25$) จึงถูกดึงออกได้ด้วยหมู่ไฮดรอกซิล เช่น เมื่อให้ความร้อนกับโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ที่ปราศจากน้ำ และประจุลบของ pyrrolyl anion ที่เกิดขึ้นสามารถเคลื่อนที่ไปได้รอบวง

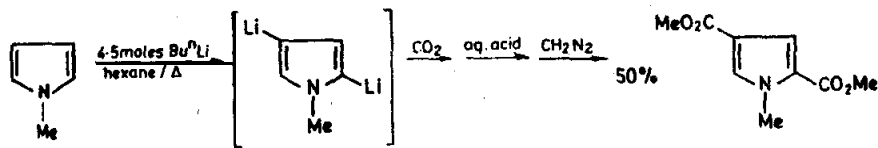


สังเคราะห์เกลือของโลหะอัลคาไลของ pyrrole ได้ โดยทำปฏิกิริยากับโปแตสเซียมหรือโซเดียมเอไมด์ในแอมโมเนียเหลวหรือกับ *n*-butyllithium ในเฮกเซน เมื่อทำปฏิกิริยากับ Grignard reagent ให้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ของ N-Grignard ดังนี้



2. ปฏิบัติการดึงโปรตอนของพันธะคาร์บอน-ไฮโดรเจน

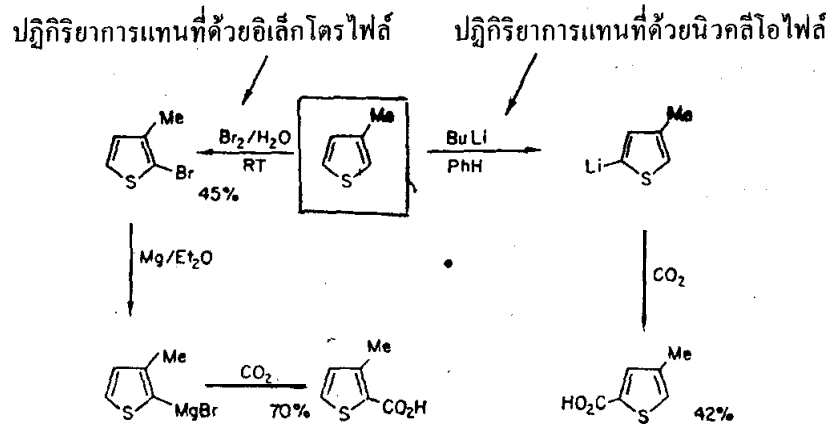
ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นเมื่อ N-alkylpyrrole ทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสแรง เช่น butyllithium โดยโปรตอนของคาร์บอนตำแหน่งอัลฟาจะถูกดึงไปก่อน แต่ถ้าทำปฏิกิริยาจนสิ้นสุดจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ที่มีลิเทียมเข้าแทนที่ที่ตำแหน่ง 2, 4 ดังนี้



Thiophene

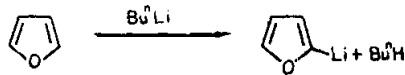
ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้เมื่อใช้นิวคลีโอไฟล์ที่เป็นเบสแรงมาก ๆ โดยเกิดการดึงโปรตอนของ

คาร์บอนตำแหน่งอัลฟา



Furan

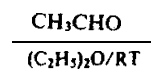
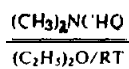
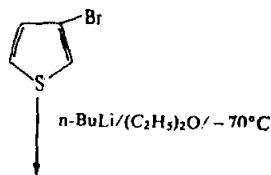
เช่นเดียวกับ thiophene และ N-alkylpyrrole คือ จะเกิดปฏิกิริยาเมื่อนิวคลีโอไฟล์ที่ใช้เป็นเบสแรงมาก ๆ เช่น lithium-t-butoxide ใน dimethyl sulfoxide/o-deutero-t-butanol และเกิดการดึงโปรตอนของคาร์บอนที่ตำแหน่งอัลฟา

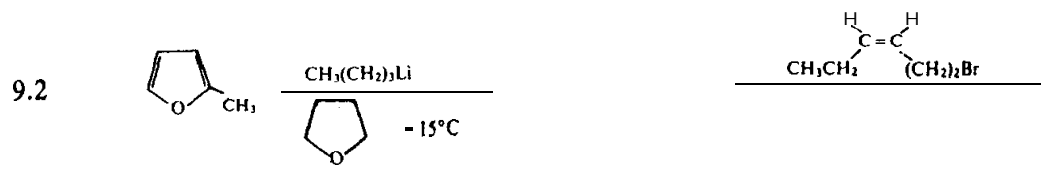


แบบฝึกหัด

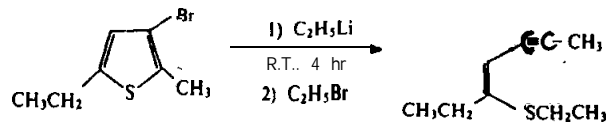
9. จงเติมสมการต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

9.1





10. จงเขียนกลไกอย่างละเอียด

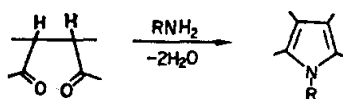


2.

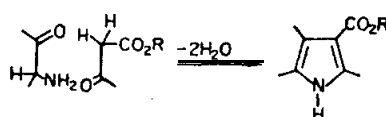
สรุป

1. การสังเคราะห์ pyrrole

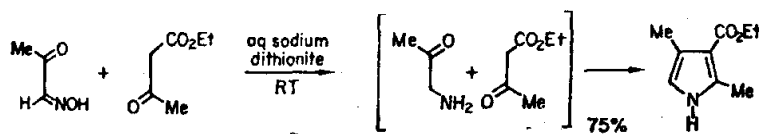
1.1 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Paal-Knorr จากปฏิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 กับแอมโมเนียหรือเอมีนชนิดปฐมภูมิ (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.1)



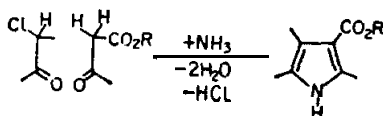
1.2 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Knorr จากปฏิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่อะมิโนที่ตำแหน่งอัลฟา กับสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่เมทิลที่ตำแหน่งอัลฟาถูกทำให้ว่องไวขึ้น (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.1)



หรือจากปฏิริยาระหว่างสารประกอบ oximino กับสารประกอบคาร์บอนิล เมื่อมีสารตัวสที่เหมาะสม

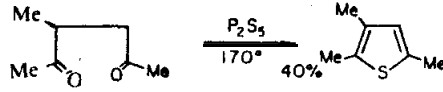


1.3 ปฏิบัติการสังเคราะห์แบบ Hantzsch จากปฏิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีหมู่ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งอัลฟา กับคีโตเอสเทอร์และแอมโมเนีย (ดูข้อ 3 จากหัวข้อที่ 2.1)

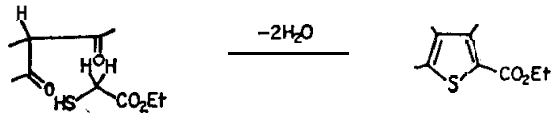


2. การสังเคราะห์ thiophene

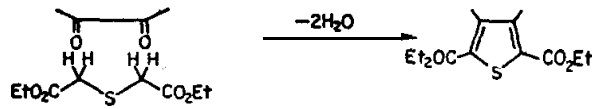
2.1 จากปฏิริยาระหว่างสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 4 กับสารประกอบฟอสฟอริกหรือฟอสฟอรัสซัลไฟด์ (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.2)



2.2 จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ mercapto acetate กับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1 และ 3 (ดูข้อ 2.3 จากหัวข้อที่ 2.2)

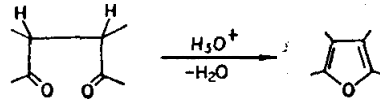


หรือ ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Hinsberg จากปฏิกิริยาระหว่าง thiodiacetate กับสารประกอบที่มีหมู่อัลคิลที่ตำแหน่ง 1 และ 2 (ดูข้อ 2.ก จากหัวข้อ 2.2)

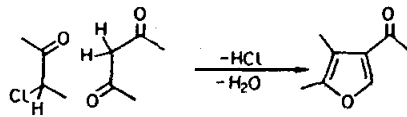


3. การสังเคราะห์ furan

3.1 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Paal-Knorr จากปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 4 (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 2.3) ในภาวะที่เป็นกรด



3.2 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fiest-Benary จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบคาร์บอนิลที่มีไฮโดรเจนที่ตำแหน่งอัลฟา กับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 1, 3 (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 2.3)

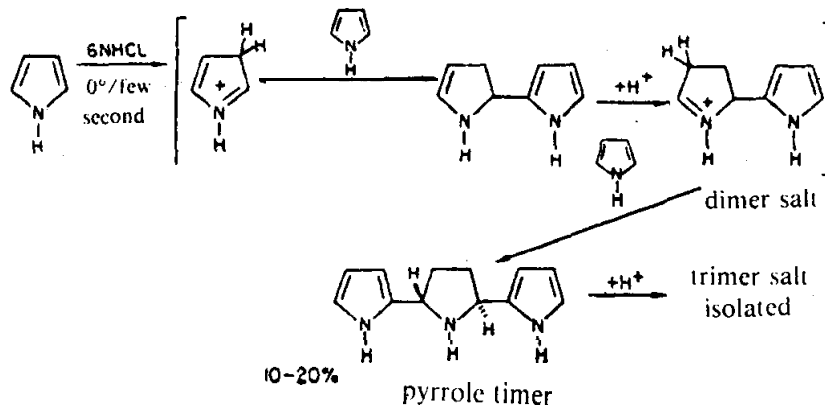


4. ปฏิกิริยาเคมี

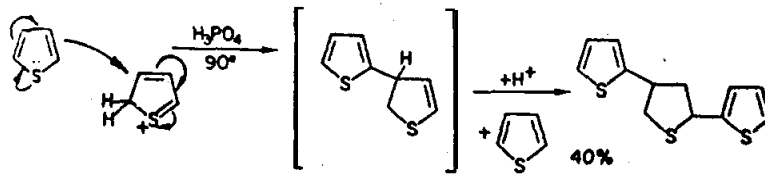
4.1 ปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์ (ดูหัวข้อที่ 2.4) โดยทั่วไปเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่งอัลฟา ดีกว่าบีตา

ก. ปฏิกิริยาการเพิ่มโปรตอน

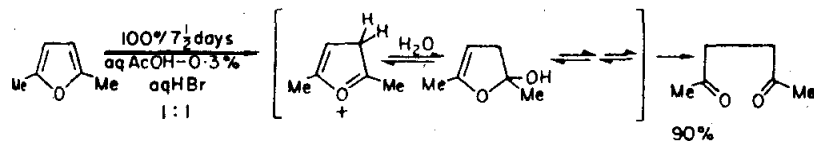
Pyrrole เมื่อทำปฏิกิริยาในกรด ให้ trimer



Thiophene ให้ trimer ใน 100% กรดฟอสฟอริก



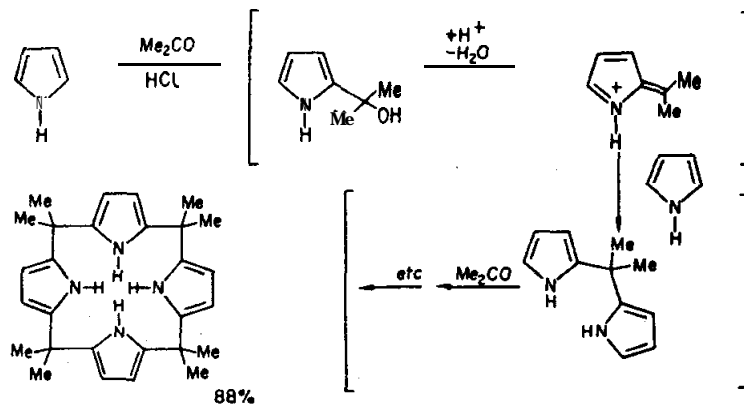
Furan เมื่อทำปฏิกิริยาในกรดเกลือแร่ มีการเปิดวง



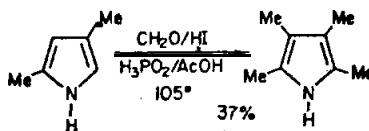
ข. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร ซัลโฟนิก แฮโลเจน และเอซิด จะเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้รีเอเจนต์ที่อ่อน ให้ผลิตภัณฑ์ได้จากการแทนที่ตำแหน่งอัลฟา เป็นผลิตภัณฑ์เดี่ยวหรือผลิตภัณฑ์หลัก

ค. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ฮัลคิด ส่วนใหญ่ให้ผลิตภัณฑ์ได้จากการแทนที่หลายตำแหน่ง ยกเว้น เมื่อใช้รีเอเจนต์เฉพาะตัว

ง. ปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์หรือคีโตนเมื่อมีกรดเป็นตัวเร่ง ให้โพลิเมอร์ เช่น pyrrole ทำปฏิกิริยากับแอซีโตนให้ cyclic tetramer ดังนี้

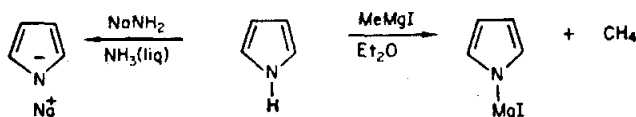


หรือรีดิวิชั่นเตอร์มีเดียดที่เกิดขึ้นในตอนแรกด้วยไฮโดรเจนไอโอดีและกรดไฮโป-ฟอสฟอรัส จะให้ปฏิกิริยาการแทนที่ที่ทุกตำแหน่งที่ไม่มีหมู่แทนที่.



จ. ปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ (ดูหัวข้อ 2.5)

Pyrrole โปรตอนของไนโตรเจนถูกดึงด้วยหมู่ไฮดรอกไซด์ โปแตสเซียมเอไมด์ โซเดียมเอไมด์ ในแอมโมเนียเหลวหรือ n-butyl lithium ในเฮกเซน (ให้เกลือ alkali metal) และ Grignard reagent



โปรตอนที่ตำแหน่งอัลฟาของ N-methylpyrrole ถูกดึงได้ด้วย n-butyl lithium โปรตอนที่ตำแหน่งอัลฟาของ thiophene และ furan ถูกดึงได้ด้วยเบสแรง เช่น n-butyl lithium

